

27. W 2189-02

**SPHERONISED SELF-EMULSIFYING SYSTEM FOR HYDROPHOBIC AND WATER-SENSITIVE AGENTS**

Publication number: WO0041676

Publication date: 2000-07-20

Inventor: BOOTH STEVEN WILLIAM (GB); CLARKE ASHLEY (GB); NEWTON JOHN MICHAEL (GB)

Applicant: MERCK SHARP &amp; DOHME (GB); UNIV LONDON PHARMACY (GB); BOOTH STEVEN WILLIAM (GB); CLARKE ASHLEY (GB); NEWTON JOHN MICHAEL (GB)

Classification:






- international: **A61K9/16; A61K9/66; A61K9/16; A61K9/52; (IPC1-7): A61K9/107; A61K9/16**

- european: A61K9/16H4; A61K9/16H6F

Application number: WO2000GB00150 20000111

Priority number(s): GB19990000614 19990112; GB19990015584 19990702

Also published as:

 EP1146856 (A1)  
 US6630150 (B1)  
 EP1146856 (A0)  
 CA2360418 (A1)  
 EP1146856 (B1)

more &gt;&gt;

Cited documents:

 WO9832443  
 EP0266323  
 WO9740702

Report a data error here

**Abstract of WO0041676**

A self-emulsifying system which comprises: I) a first portion comprising microcrystalline cellulose; and II) a second portion comprising: (A) up to 200 %, based on the weight of the first portion, of an oily substance; (B) between 2 and 100 %, based on the weight of the first portion, of a surfactant; and (C) between 2 and 1000 %, based on the weight of the oily substance and the surfactants, of water; wherein the total weight of the oily substance and the surfactant is between 2 and 200 % of the first portion, is disclosed, which is particularly useful for providing solid dosage forms of hydrophobic or water sensitive agents when dried or extruded and spheronised.

Formulation number*	Lactose: Avicel (%)	MP: water (%)	Mass of MPW (g)	Mass of MP (g)	Extrusion force (kN)
<b>1.1</b>	<b>0:100</b>	<b>46:54</b>	<b>39.962</b>	<b>19.38</b>	<b>13.6</b>
2.1	12.75:87.5	46:54	42.980	19.77	6.7
2.2	12.75:87.5	46:54	40.923	18.83	8.0
2.3	12.75:87.5	46:54	37.983	17.47	11.3
<b>3(2.1)</b>	<b>25:75</b>	<b>46:54</b>	<b>33.036</b>	<b>15.20</b>	<b>12.9</b>
4.1	37.5:62.5	46:54	32.976	15.17	8.9
4.2	37.5:62.5	46:54	29.962	13.78	12.9
5.1	50:50	46:54	27.810	12.79	10.2
5.2	50:50	46:54	26.777	12.32	11.7
6.1	25:75	0:100	42.982	0	4.6
6.2	25:75	0:100	40.012	0	6.3
6.3	25:75	0:100	38.016	0	9.3
6.4	25:75	0:100	36.050	0	10.7
7.1	25:75	23:77	37.987	8.74	8.7
8.1	25:75	69:31	31.916	22.02	13.7
9.1	25:75	92:8	30.746	28.29	17.8
9.2	25:75	92:8	33.527	30.85	14.8
10i.1	5:95	12:88	51.324	6.16	3.6
10i.2	5:95	12:88	48.960	5.88	6.4
10i.3	5:95	12:88	47.238	5.67	7.8
10i.4	5:95	12:88	44.104	5.29	11.1
11i.1	5:95	80:20	38.986	31.19	11.8
12i.1	45:55	12:88	30.123	3.62	9.7
12i.2	45:55	12:88	31.987	3.84	7.1
13i.1	45:55	80:20	27.128	21.70	16.4

\* Batches chosen for analysis in bold.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-534455

(P2002-534455A)

(43) 公表日 平成14年10月15日 (2002.10.15)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 9/107		A 6 1 K 9/107	4 C 0 7 6
9/14		9/14	
9/20		9/20	
9/48		9/48	
47/14		47/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-593289 (P2000-593289)	(71) 出願人	メルク シャープ エンド ドーム リミテッド
(86) (22) 出願日	平成12年1月11日 (2000.1.11)		イギリス国、ハートフォードシャー、ホッデスドン、ハートフォード ロード (番地なし)
(85) 翻訳文提出日	平成13年7月11日 (2001.7.11)	(71) 出願人	スクール・オブ・ファーマシー, ユニバーシティ・オブ・ロンドン
(86) 国際出願番号	P C T / G B 0 0 / 0 0 1 5 0		イギリス国、グレーター・ロンドン・ダブリュ・シー・1・エヌ・1・エイ・エツクス、ロンドン、プランズウイツク・スクエア・29/39
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 4 1 6 7 6	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外4名)
(87) 国際公開日	平成12年7月20日 (2000.7.20)		
(31) 優先権主張番号	9 9 0 0 6 1 4 . 0		
(32) 優先日	平成11年1月12日 (1999.1.12)		
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		
(31) 優先権主張番号	9 9 1 5 5 8 4 . 8		
(32) 優先日	平成11年7月2日 (1999.7.2)		
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 疎水性物質及び水感受性物質のための球状化自己乳化系

(57) 【要約】

(I) 微晶質セルロースから成る第一部分と、(I I)  
 (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水とから成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲であることを特徴とする自己乳化系が開示されている。該自己乳化系は乾燥または押出及び球状化によって疎水性または水感受性の物質を固体制剤形態にするために特に有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 I. 微晶質セルロースから成る第一部分と、

II. (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲であることを特徴とする自己乳化系。

【請求項2】 油状物質の存在量が第一部分の重量の20-42%であることを特徴とする請求項1に記載の自己乳化系。

【請求項3】 界面活性剤の存在量が第一部分の重量の20-50%であることを特徴とする請求項1または2に記載の自己乳化系。

【請求項4】 水の存在量が油と界面活性剤との重量の8-42%であることを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載の自己乳化系。

【請求項5】 第二部分の合計重量が第一部分の40-90重量%の範囲であることを特徴とする請求項1から4のいずれか一項に記載の自己乳化系。

【請求項6】 更に、医薬品、獣医薬品、農業化学薬品、農薬、染料及び放射化学薬品から任意に選択された有効成分を油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の量で含むことを特徴とする請求項1から5のいずれか一項に記載の自己乳化系。

【請求項7】 第一部分が更に、微晶質セルロースの重量を基準として0-75%の量の充填剤を含有することを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の自己乳化系。

【請求項8】 界面活性剤がポリソルベート80 (polysorbate 80) またはポリソルベート80とスパン80 (span 80) との混合物であることを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の自己乳化系。

【請求項9】 油状物質と界面活性剤との組合せが、モノ及びジグリセリドUSNF (50%w/w) とポリソルベート80 NF (50%w/w) との組合せ、モノ及びジグリセリドUSNF (70%w/w) 、ポリソルベート80 NF (20%w/w) 及びスパン80 (10%w/w) の組合せ、または、ダイ

ズ油（30%w/w）、ポリソルベート80 NF（49%w/w）及びスパン80（21%w/w）の組合せであることを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の自己乳化系。

【請求項10】 I．微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、

II．（A）第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

（B）第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

（C）油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

（D）油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%に相当する混合物であって、前記混合物が乾燥されていることを特徴とする混合物。

【請求項11】 有効成分が、油状物質と界面活性剤との重量を基準として5-25%の量で存在することを特徴とする請求項10に記載の混合物。

【請求項12】 I．微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、

II．（A）第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

（B）第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

（C）油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

（D）油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲である混合物を乾燥することによって得られる固体製剤形態。

【請求項13】 I．微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、

II．（A）第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

（B）第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

(D) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲である混合物を乾燥し、乾燥混合物を錠剤に圧縮する段階から成る固体製剤形態の製造方法。

【請求項14】 I. 微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、

II. (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

(D) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲である混合物を押出及び球状化し、球状化ペレットを乾燥し、ペレットをカプセルに充填するかまたはペレットを錠剤に圧縮する段階から成る固体製剤形態の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、疎水性及び水感受性の有効物質に配合するための適当な混合物、乾燥状態のこれらの混合物、湿潤状態または乾燥状態の混合物から製剤形態を製造する方法、得られた製剤形態自体に関する。

## 【0002】

自己乳化性薬剤デリバリー系は、水に難溶性の有効物質例えば薬剤の生体内利用効率を改善する1つの方法であり、脂肪親和性有効物質に使用されていた従来の配合物に代替し得ることが証明された。

## 【0003】

自己乳化系は油と界面活性剤との混合物であり、この混合物は穏やかな攪拌条件下で水相に導入されると水中油型の微細エマルジョンを形成する。このような混合物は、例えば脂肪親和性化合物から成る薬剤を油相に溶解させることによって経口医薬の薬剤デリバリー系として使用できる。系は胃の水性内容物によって速やかに自己乳化し、薬剤が小油滴の形態で溶液中に存在すると予想される。乳化に必要な穏やかな攪拌は胃の消化運動によって与えられる。微細油滴は速やかに胃から排出され、胃腸管全体にわたって薬剤の広範な分配が促進され、これによって、バルク薬剤と腸壁との長時間接触による炎症の発生が最小に抑制される。自己乳化性薬剤デリバリー系はまた、薬剤が胃腸液に拡散する界面の面積を極めて拡大させる。薬剤が油相に溶解しているので溶解段階を削除でき、水に難溶性の薬剤の吸収率の低下が避けられる。

## 【0004】

自己乳化系を製造するために油と界面活性剤との幾つかの組合せが使用されてきた。最も頻用される成分は、中鎖トリグリセリド油（植物油）と経口摂取が許される非イオン性界面活性剤である。自己乳化系の効率に影響を及ぼす係数は、界面活性剤のHLB及び濃度である。これらの系から得られる通常の製剤形態は液剤または硬質もしくは軟質のゼラチンカプセル剤である。

## 【0005】

しかしながらこのような液状配合物は口当たりもよくないし、また、使用の利

便性もよくない。硬質ゼラチンカプセルの欠点は漏れ易いことであり、軟質ゼラチンカプセルはしばしば請負いによる配合及び製造 (contract formulation and manufacture) が必要なのでコスト高になる。

【0006】

自己乳化系は、医薬を非限定例とする有効物質を固体製剤形態でデリバリーするために有利であろう。十分な品質のこのような配合物が得られたことはこれまでになかった。本発明は意外にも固体配合物に好適な自己乳化系を提供する。

【0007】

本発明は、

- I. 微晶質セルロースから成る第一部分と、
  - II. (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、  
(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、  
(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、
- から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲であることを特徴とする自己乳化系を提供する。

【0008】

微晶質セルロースは例えば商品名アビスセル (Avicel, 登録商標) で市販されている。この用語は非限定的に、英国薬局方に規定された医薬品種の微晶質セルロースを意味する。微晶質セルロース種々の品種がHandbook of Pharmaceutical Excipients, 2<sup>e</sup>, Wade and Weller編, 1994, London and Washington, 84-87頁に記載されている。微晶質セルロースに代替して粉末セルロースを使用してもよい。

【0009】

また、粉末セルロースは医薬品種でもよいが医薬品種に限定はされない。種々の品種が前出の参考文献の88-90頁に見出される。

【0010】

油状物質は一般に脂肪酸エステルまたは長鎖飽和、部分不飽和もしくは不飽和

の長鎖炭化水素である。従って油状物質は好ましくは $C_{6-30}$ の酸の $C_{1-20}$ のエステルまたは $C_{20-100}$ の炭化水素またはその混合物である。

#### 【0011】

$C_{6-30}$ の酸は天然の酸または合成の酸であり、一般には1、2、3、4個またはそれ以上の二重結合、特に1、2または3個の二重結合を含み、1個以上のヒドロキシ基によって置換されていてもよい。 $C_{1-20}$ のエステルは1、2または3個のヒドロキシ基を含む $C_{1-20}$ のアルコールの残基であり、該アルコールは天然アルコールでもよくまたは合成アルコールでもよい。酸及びエステルは一般には直鎖状または分枝状であるが、環状部分を含んでもよい。

#### 【0012】

$C_{20-100}$ の炭化水素は不飽和、部分飽和または飽和炭化水素であり、好ましくは飽和炭化水素である。該炭化水素は直鎖状もしくは分枝状でもよくまたは環状部分を含んでもよいが、好ましくは直鎖状である。該炭化水素は好ましくは30-80個の炭素原子を含む。

#### 【0013】

脂肪酸の非限定例は、カプロン酸、カプリン酸、カプリル酸、オレイン酸、パルモン酸 (palmoic acid)、ステアリン酸、リノール酸、オクタン酸、デカン酸、リノレン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、アラキジン酸、ミリスチン酸、ベヘン酸及びリグニン酸 (lignic acid) である。これらの脂肪酸のモノ、ジ及びトリグリセリドが好ましく、中鎖のモノ及びジグリセリドが特に好ましい。カプリン酸及びカプリル酸が好ましい。ダイズ油のような天然産の植物油を使用してもよい。

#### 【0014】

$C_{20-100}$ の炭化水素の例は種々の品種のパラフィンである。

#### 【0015】

界面活性剤は、水または油状物質の表面張力を低下させこれによって混合を促進する公知の任意の界面活性剤でよい。界面活性剤はカチオン性、非イオン性または両性でよい。特に好ましい界面活性剤はポリソルベート80であり、一般には15-50%w/wで使用される。ポリソルベート80とスパン80との混合

物のような界面活性剤の混合物を使用してもよい。スパン80は一般に5-25 %w/wで使用される。

【0016】

油状物質の存在量は、第一部分の重量の90%まで、特定のには5-80%、より特定のには10-50%、特に20-42%であるのが好ましい。

【0017】

界面活性剤の存在量は、第一部分の重量の10-90%、特定のには20-80%、より特定のには20-50%の範囲であるのが好ましい。

【0018】

水の存在量は、好ましくは油と界面活性剤との重量の2-150%、より好ましくは2-100%、特定のには3-80%、より特定のには5-60%、特に8-42%の範囲である。

【0019】

第二部分の合計重量は、第一部分の重量の30-95重量%、特定のには35-95重量%、特に40-90重量%の範囲であるのが好ましい。

【0020】

存在し得る界面活性剤と油状物質と水との正確な量はこれらの物質の個々の種類に依存する。

【0021】

使用され得る油と界面活性剤との組合せの特定例は、モノ及びジグリセリドUSNF (50%w/w) とポリソルベート80 NF (50%w/w) との組合せ、モノ及びジグリセリドUSNF (70%w/w) 、ポリソルベート80 NF (20%w/w) 及びスパン80 (10重量%) の組合せ、ダイズ油 (30%w/w) 、ポリソルベート80 NF (49%w/w) 及びスパン80 (21%w/w) の組合せである。

【0022】

製剤形態に形成するための最適量または押出及び球状化に好適な混合物を製造するための最適量は標準装置を使用して手探り法によって容易に決定できる。例えば、球状化ペレットを望む場合、凝塊になるときは混合物が過度に湿潤してお

り、球状化中に粒子が崩壊するときは混合物が過度に乾燥している。しかしながら、製剤形態を得るための充填または錠剤化によって使用し得る粉末にするために混合物を乾燥する場合には、もっと湿ったまたはもっと乾いた混合物も適当であろう。

#### 【0023】

好ましい実施態様によれば、自己乳化系が更に有効物質を含む。有効物質の非限定例は、医薬品、獣医薬品、農業化学薬品、農薬、染料または放射化学薬品である。自己乳化系は任意の疎水性または水感受性の有効物質の担体として使用され得る。

#### 【0024】

別の実施態様では第一部分が更に充填剤を含有する。充填剤は、ラクトースまたは別の糖のような配合技術の種々の部門で使用される慣用の任意の充填用材料でよい。慣用の別の充填剤は炭酸カルシウム及びモノステアリン酸エステルである。充填剤は微晶質セルロースの重量を基準として0-75%の量、特に0-50%の量で存在し得る。

#### 【0025】

本発明は特に、疎水性または水感受性の有効物質を固体製剤形態にするために驚異的に有効である。

#### 【0026】

従って本発明は、

I. 微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、

II. (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

(D) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%に相当する混合物であって、混合物が乾燥されていることを特徴とする混合物を包含する。

## 【0027】

有効成分は油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.5-50%、特定のには2-40%、より特定のには5-25%の量で存在するのが好ましい。

## 【0028】

一般には混合物の種類次第では室温からほぼ60℃の温度で混合物を乾燥させる。いずれかの成分の分解が生じるような温度よりも低温で乾燥させる。通常は、混合物の水の減損がなくなるまでまたは少なくとも混合物が固体製剤形態に加工できるようになるまで十分に乾燥させる。オープン内でトレーに載せて乾燥させるかまたは流動床によって乾燥させるかまたは他の慣用の方法で乾燥させる。

## 【0029】

乾燥段階は混合物の以後の加工の前に行ってもよくまたは後で行ってもよい。混合物の加工の前に乾燥させたときは、乾燥混合物を圧縮して錠剤を形成するかまたは製剤形態を得るための充填に乾燥混合物を使用する。

## 【0030】

あるいは、乾燥前の混合物を例えば1mmダイなどの慣用の手段から押出処理してもよい。次いで押出物を乾燥し圧縮して錠剤にするかまたは乾燥前に慣用の手段で球状化し得られたペレットを任意に圧縮して錠剤にする。

## 【0031】

従って本発明は、

- I. 微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、
  - II. (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、  
(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、  
(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、  
(D) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、
- から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲である混合物を乾燥することによって得られる固体製剤形態を提供する。

## 【0032】

より特定的には、製剤形態は錠剤または充填カプセル剤である。充填カプセル剤は軟質ゼラチンまたは硬質ゼラチン、特に硬質ゼラチンから製造され得る。

## 【0033】

従って本発明は、

I. 微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、

II. (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

(D) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲である混合物を乾燥し、乾燥混合物を圧縮して錠剤を形成することによって得られる固体製剤形態の製造方法を提供する。

## 【0034】

また、

I. 微晶質セルロース及び任意に充填剤から成る第一部分と、

II. (A) 第一部分の重量を基準として200%までの油状物質と、

(B) 第一部分の重量を基準として2-100%の界面活性剤と、

(C) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として2-1000%の水と、

(D) 油状物質と界面活性剤との重量を基準として0.1-100%の有効成分と、

から成る第二部分とから構成され、油状物質と界面活性剤との合計重量が第一部分の2-200%の範囲である混合物を押出及び球状化し、球状化ペレットを乾燥し、ペレットをカプセルに充填するかまたはペレットを錠剤に圧縮する段階から成る固体製剤形態の製造方法が提供される。

## 【0035】

混合物の構成成分に関する上記の好ましい数値は固体製剤形態に関しても同じである。

## 【0036】

“球状化”なる用語は、実験室規模の加工に適したサイズであるかまたは工業規模の加工に適したサイズであるかにかかわらず配合の分野で使用される球状化装置 (spheroniser) で加工されたペレットまたは等価のペレットを形成し得る別の装置で調製されたペレットを意味する。このような球状化装置を慣用の速度で使用する。

## 【0037】

本発明の別の利点は、目詰まりまたは崩壊を生じさせないための通常可能な圧力よりも高い圧力を混合物の押出処理に使用できることである。更に、最初は崩壊し易い押出物の場合にも、押出物から球状化ペレットを容易に形成し得る。また、球状化ペレットの性質は、球状化ペレットが形成された後で球状化装置に維持されているときの超過時間によって影響されない。従って混合物は加工中に優れた取扱い特性及び安定性を示す。乾燥混合物もまた優れた安定性を示す。更に、本発明の混合物は、湿潤混合物に少量の水を添加するときに予想外に大量の油状物質を含有し得る。

## 【0038】

国際特許WO-A-9119563に開示されているようなモノ及びジグリセリドとポリソルベート80との組合せ以外の自己乳化系を本発明に使用し得ることは理解されよう。

## 【0039】

以下の実施例は本発明を説明する。

## 【0040】

実施例

微晶質セルロース (Avicel (登録商標) PH101) (FMC International, Little Island, Cork, Ireland) とラクトース (Pharmatose (登録商標) 200M) (DMV International, Veghel, The Netherlands) とを充填材料及びペレット形成材料として使用した。MP (モノー及びジグリセリドUSNF (50%w/w) /ポリソルベート80 USNF 50%w/w

）及び脱イオン水（W）を使用してMPWを調製した。

#### 【0041】

この試験で使用した実験計画は、2つの独立係数及び各係数の5つのレベルを伴うセントラルコンポジットデザインであった。センターポイントと4つのインタラクションポイントとを含む合計13の実験を行った（Podczek, 1996）。独立係数としては、ラクトース対Avicel（登録商標）の比及びMP対水の比を選択した。試験すべき応答は、MPW及び粉末材料のMP含有率；押出力；ペレットのメジアンサイズ、サイズ分布、崩壊時間、引張強さ、表面粗さ及び形状であった。各バッチに必要なMPWの量は既知の値ではなく、手探り法によって査定する必要があった。13の配合物の組成に対する独立係数のレベルの限度を設定するために予備実験を行った（表1：液体添加量及び定常状態の押出力）。配合物をランダムに調製した。

#### 【0042】

Windows（登録商標）用のSPSS 8.0（Podczek, 1996）を使用し、独立係数と応答との間の統計的に有意な相関関係を識別し得る一変量分散分析（ANOVA）によって結果を分析した。

#### 【0043】

MPを水に添加し磁気攪拌機で10分間攪拌することによってMPW混合物を調製した。混合物を調製当日に使用した。

#### 【0044】

Avicel（登録商標）とラクトース（合計50g）とを乳鉢及び乳棒によってプレブレンドし、MPWを徐々に添加することによって湿潤させた。直径1mm及び長さ6mmのダイの付いたラム押出機（Lloyd MX50）から押出速度200mm/分で押出した。各押出毎の押出力を決定するために力/進み曲線を作成した。直径120mmの球状化装置（Caleva）でクロスハッチ摩擦プレートを速度1880rpmで使用して押出物を10分間球状化した。得られたペレットをオープンに入れ40℃で一定重量になるまで乾燥した。

#### 【0045】

一群の英国標準篩（孔径500, 710, 1000, 1400, 2000, 2

800, 4000及び5000  $\mu\text{m}$ ) を使用し、振動篩に載せて10分間振動させることによってサイズ分析を行った。累積した網下粒子の分布%を算定するために保存重量データを使用した。メジアン直径及び分布を50%値及び99%と1%との間の差として決定した。

#### 【0046】

崩壊装置 (BP1998, チューブ底部を1mmメッシュに改造) を使用し、37℃の脱イオン水中のペレットの崩壊を試験した。各バッチから得られた6個のペレットを試験した。エンドポイントをペレットの破壊所要時間とした。

#### 【0047】

5kgのロードセルを備えたCT5試験機 (Engineering Systems, Nottingham, UK) を1.0mm/分の速度で使用してペレットの圧潰強度を分析した。任意にサンプリングした10個のペレットを試験した。以下の等式を使用して圧潰荷重を表面引張応力に変換した (Shipway and Hutchings, 1993) :

$$\sigma_f = (0.4 F_0) / (\pi R^2)$$

式中、 $\sigma_f$  は表面引張応力 [ $\text{N}/\text{m}^2$ ]、Fは圧潰荷重 [N]、Rは半径 [m] である。半径はFeret直径から計算した。

#### 【0048】

ズームレンズ (18-108/2.5, Olympus, Hamburg, Germany) に接続した白黒カメラ (CCD-4小型ビデオカメラモジュール, Rengo Co. Ltd. Toyohashi, Japan) を完備したSeescan Image Analyser (Seescan, Cambridge, UK) を使用したイメージ解析によってペレットの形状を観察した。各バッチからランダムにサンプリングした100個のペレットを分析することによってペレットの球形度を表す形状関数及びFeret直径を決定した (Podczek and Newton, 1994; Podczek and Newton, 1995)。

#### 【0049】

ペレットの表面粗さは、光スポット直径1  $\mu\text{m}$ 及び測定範囲 $\pm 500 \mu\text{m}$ の非

接触レーザープロファイロメーター (UBM Microfocus Measurement System, UBM Messtechnik GmbH, Ettlingen, Germany) を使用して測定した。0.3×0.3mmの面積を1000点/mmの解像度で双方向に走査した。基底面の勾配または曲率を完全に除去するために走査をレベリングした。レーザープロファイロメーター系に組合せたUBSOFT (UBM Messtechnik GmbH, Ettlingen, Germany) を使用して4つの異なる粗さパラメーター:  $R_a$ ,  $R_q$ ,  $R_{tm}$ 及びフラクタルディメンションを測定した (Podczek, 1998)。各バッチの5個のペレットを試験した。

#### 【0050】

各配合物に必要なMPWの量は既知の値でなく、見掛け凝塊が全く形成されない“良質の”製品が得られるまで手探り法で査定する必要があった。配合物で凝塊が生じるときは、MPWの量を減少させた。幾つかの配合物では最初の試験で良質の製品が得られた。全部で25のバッチを作製した (表1)。篩にかけて各配合物の“最良の”バッチを選択し以後の分析に使用した。2800  $\mu\text{m}$ よりも大きいペレットを含むバッチは排除した (表2: サイズ画分中のペレットの保存重量 (g))。

#### 【0051】

モデル等式に従い、水が完全に蒸発したと想定すると、添加可能なMPの最大量は36g (MP: 水の比92:8、ラクトース: Avicel (登録商標) の比0:100) であり、これは乾燥ペレット重量の42%である。

#### 【0052】

押出力の統計的分析によれば、押出力はMP: 水の比に対して線形関係を有しており、MPが大きくなるほど、押出力が増加した。ラクトース: Avicel (登録商標) の比は統計的に有意な影響を与えなかった。球状化処理に関しては、配合物9は従来文献による説明 (Chapman, 1985) とは異なる球状化メカニズムを有していると考えられた。押出物が先ず粉末になり、数分後にペレットの形成が始まった。多くの配合物において、ある程度の粉末が球状化後にプレートに付着していた。これは、個々のバッチを順次に球状化装置に充填す

る医薬製造の場合には問題を生じるであろう。

【0053】

ペレットのサイズ分布を表す2つのパラメーター、即ちメジアン直径とサイズ分布とはMP：水の比に依存することが判明した（表3：サイズ分析の結果）。メジアン直径はMP量の増加に伴って増大し、横ばいになる。サイズ分布はMP：水の比に対して線形の関係を有しており、MP量の増加に伴って拡大する。ラクトース：Avicel（登録商標）の比に対する統計的に有意な相関関係は全く見出されなかった。

【0054】

崩壊の統計的分析結果は、1000-1400  $\mu\text{m}$ のサイズ画分中では崩壊時間とMP：水の比との間に三次の相関関係が存在することを示した。サイズ画分は6個のペレットの平均である（表4）。含水率が70%から100%まで増加すると、崩壊時間は劇的に延長した。ラクトース：Avicel（登録商標）の比は統計的に有意な影響を全く有していなかった（表5：710-1000  $\mu\text{m}$ 及び1000-1400  $\mu\text{m}$ のサイズ画分中のペレットに対する圧潰荷重、数値は10個のペレットの平均である）。

【0055】

2つのサイズ画分中の表面引張応力を測定した。結果の統計的分析は、双方のサイズ画分中で引張応力とMP：水の比との間に二次の関係が存在することを示した。ラクトース：Avicel（登録商標）の比は710-100  $\mu\text{m}$ のサイズ画分の引張応力には小さい影響を有していたが、1000-1400  $\mu\text{m}$ のサイズ画分には全く影響しなかった。この違いの理由は、ペレットが異なる方法で形成されるか、または、異なる組成を有するので機械的特性が影響を受けているからであろう。

【0056】

ある種のペレット、MP含有率60%以上のペレットは、急激に破壊されずに、定盤間で押し潰された。このようなペレットは塑性変形し、降伏荷重が残存していた。

【0057】

形状関数の統計的分析は、形状関数が2つの独立係数のいずれにも統計的に有意な相関関係を有していないことを示した（表6：、数値は100個のペレットの平均）。これは、独立係数の変化に伴う形状の系統的变化が存在しないことを示す。

【0058】

表面粗さは1000-1400  $\mu\text{m}$ のサイズ画分のピーク-バレー差の最大値  $R_{tm}$ として表される（表7）。一方向ANOVAは、このパラメーターが表面粗さを最もよく表すことを示した。統計的分析は、 $R_{tm}$ がMP：水の比及びラクトース：Avicel（登録商標）の比の双方に依存することを示した。粗さが最小値を有しかつモデル等式によって最も平滑なペレットは100%のAvicel（登録商標）と59%MPのMPWとから成ることを示した。

【0059】

【参考文献目録】

【0060】

【化1】

Chapman S.R., Influence of process variables on the production of spherical particles. *Ph.D. Thesis*. University of London (1985) p.281.

Podczek F., The development and optimization of tablet formulations using mathematical methods. In Alderborn G. and Nyström C., (Eds.). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996, pp. 561-593.

Podczek F., Particle-particle adhesion in pharmaceutical powder handling. Imperial College Press, London, 1998, pp. 16-28.

Podczek F. and Newton J.M., A shape factor to characterize the quality of spheroids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 46 (1994) 82-85.

Podczek F. and Newton J.M., The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of pellets. *Int. J. Pharm.*, 124 (1995) 253-259.

Shipway P.H. and Hutchings I.M., Attrition of brittle spheres by fraction under compression and impact loading. *Powder Technol.*, 76 (1993) 23-30.

【図面の簡単な説明】

【図1】

液体添加量及び定常状態の押出力を示す。

【図2】

サイズ画分中のペレットの保存重量（g）を示す。

【図3】

サイズ分析の結果を示す。

【図4】

サイズ画分は6個のペレットの平均を示す。

【図5】

710-1000  $\mu\text{m}$ 及び1000-1400  $\mu\text{m}$ のサイズ画分中のペレットに対する圧潰荷重を示す。

【図6】

710-1000  $\mu\text{m}$ 及び1000-1400  $\mu\text{m}$ のサイズ画分中のペレットの形状関数 (E c c) を示す。

【図7】

1000-1400  $\mu\text{m}$ のサイズ画分のピークバレー差の最大値 R t m を示す。

【図1】

表1

配合物 番号*	ラクトース: Avicel (%)	MP:水 (%)	MPWの量 (g)	MPの質量 (g)	押出力 (kN)
1.1	0:100	46:54	39.962	18.38	13.6
2.1	12.75:87.5	46:54	42.980	19.77	6.7
2.2	12.75:87.5	46:54	40.923	18.83	8.0
2.3	12.75:87.5	46:54	37.983	17.47	11.3
3G.1	25:75	46:54	33.036	15.20	12.9
4.1	37.5:62.5	46:54	32.976	15.17	8.9
4.2	37.5:62.5	46:54	29.962	13.78	12.9
5.1	50:50	46:54	27.810	12.79	10.2
5.2	50:50	46:54	26.777	12.32	11.7
6.1	25:75	0:100	42.992	0	4.6
6.2	25:75	0:100	40.012	0	6.3
6.3	25:75	0:100	38.016	0	9.3
6.4	25:75	0:100	36.050	0	10.7
7.1	25:75	23:77	37.987	8.74	8.7
8.1	25:75	69:31	31.916	22.02	13.7
9.1	25:75	92:8	30.746	28.29	17.8
9.2	25:75	92:8	33.527	30.85	14.8
10i.1	5:95	12:88	51.324	6.16	5.6
10i.2	5:95	12:88	48.960	5.88	6.4
10i.3	5:95	12:88	47.238	5.67	7.8
10i.4	5:95	12:88	44.104	5.29	11.1
11i.1	5:95	80:20	38.986	31.19	11.8
12i.1	45:55	12:88	30.133	3.62	9.7
12i.2	45:55	12:88	31.987	3.84	7.1
13i.1	45:55	80:20	27.128	21.70	16.4

\*太線のバッチを分析用を選択

【図2】

表2

配合物 番号*	サイズ画分 (μm)										
	<500	500-710	710-1000	1000-1400	1400-2000	2000-2800	2800-4000	4000-5600	>5600		
1.1	0	0.020	0.181	16.992	27.478	0.005	0	0	0	0	0
2.1	0	0.012	0.052	0.386	3.711	9.441	11.248	9.521	10.410		
2.2	0.041	0.060	0.205	7.132	16.710	10.172	3.155	1.159	6.598		
2.3	0	0.016	0.440	24.039	20.439	0.023	0	0	0	0	0
3G.1	0	0.045	0.433	22.408	22.537	0	0	0	0	0	0
4.1	0.086	0.155	0.338	4.665	14.468	11.730	5.840	2.656	8.379		
4.2	0	0.090	0.738	26.228	19.928	0.033	0	0	0	0	0
5.1	0	0	0.298	25.385	21.474	0.167	0.033	0.112	0	0	0
5.2	0	0.038	0.611	27.400	19.185	0.074	0	0	0	0	0
6.1	0.009	0.008	0.003	0.010	0.094	11.515	22.368	0.970	0	0	0
6.2	0.049	0.030	0.066	2.345	13.989	8.550	1.872	2.709	0.690		
6.3	0.347	4.058	23.889	5.518	0.692	0.497	0	0	0	0	0
6.4	0.390	6.532	22.499	1.593	0.061	0	0	0	0	0	0
7.1	0	0.051	1.993	36.090	1.169	0.008	0	0	0	0	0
8.1	0.024	0.035	0.338	22.389	29.592	0.034	0	0	0	0	0
9.1	0.669	1.969	8.154	19.651	7.220	4.229	0	0	0	0	0
9.2	0.080	0.021	0.099	8.918	31.377	7.248	0	0	0	0	0
10i.1	0.005	0.007	0.016	1.108	12.766	16.106	3.094	0	0	0	0
10i.2	0.079	0.132	0.492	3.570	11.806	10.091	2.487	2.394	2.129		
10i.3	0.249	0.812	5.575	10.972	6.828	1.503	0.854	3.885	2.328		
10i.4	0.324	3.365	24.118	5.977	0.006	0	0	0	0	0	0
11i.1	0.036	0.026	0.343	21.784	26.767	0.015	0	0	0	0	0
12i.1	0.030	1.128	21.061	17.296	0.162	0	0	0	0	0	0
12i.2	0.113	0.286	1.711	14.675	15.737	3.159	1.069	2.144	0	0	0
13i.1	0.128	0.053	4.448	7.079	33.085	6.510	0	0	0	0	0

\*太線のバッチを分析用に選択

【図3】

表3

配合物番号	メジアン直径 ( $\mu\text{m}$ )	分布 ( $\mu\text{m}$ )	サイズ画分 の最頻値	最頻値の 画分の%
1.1	1524	1000	1400-2000	61.5
2.3	1365	1290	1000-1400	53.5
3G.1	1397	1290	1400-2000	49.6
4.2	1349	1290	1000-1400	55.8
5.2	1333	1290	1000-1400	57.9
6.4	810	1050	710-1000	72.4
7.1	1190	1290	1000-1400	91.8
8.1	1460	1000	1400-2000	56.5
9.1	1206	2450	1000-1400	46.9
10i.4	857	900	710-1000	71.4
11i.1	1444	1000	1400-2000	54.7
12i.1	968	900	710-1000	53.1
13i.1	1651	2090	1400-2000	64.5

【図4】

表4

配合物番号	崩壊時間 (分)	s.d.
1.1	8.04	1.16
2.3	4.94	0.85
3G.1	5.95	1.22
4.2	7.65	2.33
5.2	7.22	2.65
6.4	94.65	13.96
7.1	10.58	2.46
8.1	3.58	0.76
9.1	3.04	1.34
10i.4	23.82	14.38
11i.1	5.52	2.55
12i.1	15.37	3.48
13i.1	6.57	2.11

【図5】

表5

配合物 番号	710-1000 $\mu\text{m}$		1000-1400 $\mu\text{m}$	
	荷重 (kg)	s.d.	荷重 (kg)	s.d.
1.1	0.103*	0.020	0.191	0.024
2.3	0.086	0.013	0.195	0.029
3G.1	0.092	0.010	0.193	0.014
4.2	0.072	0.012	0.166	0.027
5.2	0.075	0.011	0.152	0.019
6.4	1.723	0.228	1.888	0.939
7.1	0.236	0.067	0.492	0.085
8.1	0.027*	0.003	0.039*	0.004
9.1	0.004*	0.001	0.010*	0.003
10i.4	0.551	0.121	0.724	0.069
11i.1	0.009*	0.003	0.016*	0.003
12i.1	0.461	0.080	0.674	0.130
13i.1	0.017*	0.005	0.023*	0.006

\*変形性ペレット

【図6】

表6

配合物番号	710-1000 $\mu\text{m}$		1000-1400 $\mu\text{m}$	
	Ecc	s.d.	Ecc	s.d.
1.1	0.5134	0.1413	0.6286	0.1027
2.3	0.5209	0.1490	0.5991	0.1047
3G.1	0.5047	0.1140	0.6253	0.1016
4.2	0.5594	0.1333	0.6052	0.1016
5.2	0.5326	0.1301	0.6054	0.09096
6.4	0.5574	0.1747	0.5141	0.1987
7.1	0.5446	0.1214	0.5892	0.1126
8.1	0.5363	0.1287	0.6219	0.08769
9.1	0.5048	0.1334	0.5296	0.1191
10i.4	0.6252	0.1101	0.6416	0.1050
11i.1	0.5238	0.1306	0.5904	0.1068
12i.1	0.5629	0.1195	0.6070	0.1222
13i.1	0.5219	0.1275	0.5438	0.1079

【図7】

表7

配合物番号	R <sub>tm</sub> (μm)	s.d.	N
1.1	10.09	1.44	3
2.3	10.85	1.29	4
3G.1	10.86	1.30	5
4.2	13.57	1.74	4
5.2	13.36	1.67	4
6.4	14.50	0.73	3
7.1	11.47	0.63	3
8.1	9.24	1.52	4
9.1	15.36	1.19	5
10i.4	12.90	1.61	4
11i.1	8.49	0.81	5
12i.1	14.47	1.74	5
13i.1	8.73	1.35	4

N : 観察数

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.  
PCT/GB 00/00150

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/107 A61K9/15		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 32443 A (EUGSTER CONRAD HANS ;EUGSTER CARL (CH); MARIGEN SA (CH)) 30 July 1998 (1998-07-30) page 11, line 4 - line 18 page 12, line 30 -page 13, last line page 14, line 9 - line 22 page 20, line 1 -page 21, last line; claims 1,6	1-14
A	EP 0 266 323 A (KABIVITRUM AB) 4 May 1988 (1988-05-04) claims 1,2; examples 1,3,8,9	1-14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 April 2000		26/04/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5318 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl. Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer
		Marttin, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB 00/00150

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 97 40702 A (OLLEVIER FRANS ; ROELANTS IVO (BE); LEUVEN K U RES &amp; DEV (BE); AGRO) 6 November 1997 (1997-11-06) page 4, line 10 - line 14 page 5, line 12 - line 36 page 7, line 11 - line 18 page 9, line 3 - line 6 page 16, line 35 - page 19, line 32; example 1 claims 22, 23, 36-39; example 5</p>	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 00/00150

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9832443	A	30-07-1998	EP	0902685 A	24-03-1999
EP 0266323	A	04-05-1988	AU	8028287 A	21-04-1988
			DK	291988 A	30-05-1988
			EP	0324762 A	26-07-1989
			FI	891478 A	28-03-1989
			NO	882311 A	25-05-1988
			WO	8802221 A	07-04-1988
WO 9740702	A	06-11-1997	AU	2893097 A	19-11-1997
			EP	0923312 A	23-06-1999

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード (参考)
A 6 1 K 47/22		A 6 1 K 47/22	
47/38		47/38	
47/44		47/44	
47/46		47/46	
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	ブース, ステイーブン・ウイリアム イギリス国、ハートフオードシャー・イー・エヌ・11・9・ビー・ユー、ホツデスドン、ハートフオード・ロード、エム・エス・デイー (番地なし)		
(72) 発明者	クラーク, アシユリイ イギリス国、ハートフオードシャー・イー・エヌ・11・9・ビー・ユー、ホツデスドン、ハートフオード・ロード、エム・エス・デイー (番地なし)		
(72) 発明者	ニュートン, ジョン・マイクル イギリス国、グレーター・ロンドン・ダブリュ・シー・1・エヌ・1・エイ・エツクス、ロンドン、ブランズウィック・スクエア、スクール・オブ・ファーマシー, ユニバーシティ・オブ・ロンドン (番地なし)		
F ターム (参考)	4C076 AA29 AA36 AA53 AA95 BB01 CC50 DD01 DD07 EE31 EE51 FF16 GG05 GG14 GG16		